

Über den Infektionsweg und die Pathogenese von Virusschädigungen beim menschlichen Keimling

Autor(en): **Töndury, G.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **20 (1964)**

PDF erstellt am: **15.08.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307574>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern. Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Über den Infektionsweg und die Pathogenese von Virusschädigungen beim menschlichen Keimling

Von G. Töndury, Zürich

Die Entdeckung des australischen Augenarztes *McAlister Gregg* über die schädigende Wirkung des Rubeolenerregers auf den menschlichen Keimling hat die Aufmerksamkeit weiter medizinischer Kreise auf die Bedeutung äußerer Faktoren für die Entstehung von Mißbildungen beim Menschen geweckt. Seine Beobachtungen wurden in aller Welt bestätigt, und es entstand darüber eine umfangreiche Literatur, die heute kaum mehr zu übersehen ist. Trotzdem haben unsere Kenntnisse über die Pathogenese der sog. «Embryopathia rubeolica» in den vergangenen 15 Jahren kaum Fortschritte zu verzeichnen. Es wurden Einzelfälle beschrieben, aber auch groß angelegte Statistiken ausgearbeitet, um die Gefährdung des Keimlings im allgemeinen und in den einzelnen Schwangerschaftsphasen im speziellen zu bestimmen; die genaue, auch histologische Auswertung von abortierten Embryonen oder Feten, die allein Aufschluß über die Wirkungsweise der Erreger geben kann, unterblieb leider in den meisten Fällen. Es sei mir deshalb gestattet, in meinen Ausführungen ausschließlich das Problem des Infektionsweges und der Pathogenese des Virusschadens zu behandeln und nur ganz kurz auf statistische Erhebungen hinzuweisen.

Statistische Erhebungen am Beispiel der Röteln

Gregg und andere australische Autoren glaubten ursprünglich, mit einer beinahe 100%igen Schädigungsrate des Kindes rechnen zu müssen, wenn die Mutter im Verlaufe des zweiten Schwangerschaftsmonates an Röteln erkrankte, während die Gefährdung bei Erkrankung im 3. Monat auf 50 bis 35% abnehme und nach dem 4. Monat kaum mehr mit einer Schädigung des Keimlings zu rechnen sei. Diese Zahlen fußen auf *retrospektiven* Feststellungen, d. h. die Erhebungen erfolgten vom geschädigten Kinde aus, während gesund gebliebene Kinder gar nicht erfaßt wurden.

Prospektive Statistiken kommen zu einem ganz anderen Ergebnis. Sie gehen von der erkrankten Schwangeren aus; es wird der Schwangerschaftsverlauf verfolgt und dann das Neugeborene auf eventuell vorhandene Schädigungen gleich nach der Geburt und nach einem Jahre untersucht. Aborte, Früh- und Totgeburten werden registriert. Ich beschränke mich auf die Statistik von *Siegel* und *Greenberg* (1960), welche sich auf eine zehnjährige Beobachtungszeit am großen Material von New York City gründet und 392 Schwangerschaften erfaßt. Bei 20 Frauen blieb der Ausgang der Schwangerschaft unbekannt, 78mal wurde ein therapeutischer Abort vorgenommen, so daß der Ausgang der Gravidität nur bei 294 Frauen beobachtet wurde. 252 (83,7%) Lebendgeburten stehen 42 (14,3%) Absterbefälle unter den Feten gegenüber. Berechnet nach Trimestern sieht das Bild etwas anders aus: Von 104 Keimlingen des ersten Trimesters starben 37 (35,5%), von 133 des zweiten Trimesters 4 (3%) und von 57 Feten, die im dritten Trimester der Infektionsgefahr ausgesetzt waren, starb nur einer ab. Verteilt auf Schwangerschaftswochen, wird die Zahl der Beobachtungen zwar kleiner, die besondere Gefährdung der Embryonen in den ersten 8 Wochen aber um so eindrücklicher. Von 10 Schwangerschaften mit Rubeolen der Mutter in den ersten 4 Wochen wurden 5, von 41 mit Rubeolen in der 5.-8. Woche 21 (51,2%) vorzeitig durch einen Abort unterbrochen. Unter den Lebendgeborenen fanden sich 6 Kinder mit charakteristischen Augen- und Herzschädigungen; es handelte sich ausnahmslos um Frühgeburten. Interessant ist die Feststellung, daß Mißbildungen nur in den Epidemiejahren 1955 und 1958 vorgekommen sind. Leider ist über die abortierten Keimlinge und die Totgeburten nichts bekannt.

Die Autoren kommen zum Rückschluß, daß die *ersten 7 Wochen der Schwangerschaft die am meisten gefährdeten sind*: Von 19 Schwangerschaften wurden 53% durch den spontanen Tod des Embryo, 26% mit der Geburt eines mißgebildeten Kindes beendet. In 21% zeigten die Kinder keine sichtbaren Mißbildungen; sie waren aber unreif und untergewichtig.

Mullins, Farris und *Atkinson* berichteten 1960 über Beobachtungen während einer schweren Rubeolenepidemie (1958) in Baton Rouge. 22 Frauen erkrankten, 13 von ihnen innerhalb der ersten 8 Wochen der Schwangerschaft, 3 Frauen zwischen der 8. und 12. Woche, 4 Frauen nach der 12. und 2 nach der 24. Woche. Interruptiones unterblieben; in allen Fällen wurde die Spontangeburt abgewartet.

Von den 13 Kindern, deren Mütter in den ersten 8 Wochen an Röteln erkrankt waren, wiesen 10 Mißbildungen auf, während von den 3 Kindern mit Rötelerkrankung der Mütter in der 8.-12. Woche nur eines abnorm war.

Eigene Beobachtungen

Bis 1962 wurden 52 Embryonen, deren Mütter in der empfindlichen Phase an Röteln erkrankt waren, untersucht. Wegen fortgeschrittener Mazeration mußten 15 Keimlinge ausgeschaltet werden, 37 wurden histologisch ausgewertet, davon zeigten 27 Schädigungen: 7 Keimlinge zeigten nur Linsenveränderungen mit Zerfall des embryonalen Kerns und Schädigung der sekundären Fasern, bei 10 Keimlingen waren diese mit einem Endokard- und/oder Myokardschaden verbunden. 2 Keimlinge zeigten die Kombination mit Innenohrnormitäten; 3mal fanden wir Linsen-, Herz- und Innenohrschädigungen, während in 5 Fällen nur eine Herzabnormität gefunden wurde. In die Periode 5.–8. Woche fallen 22 Erkrankungen, von den Keimlingen waren 19 geschädigt, 3 normal.

Zu diesem Material kommen noch 12 Keimlinge hinzu, die während einer ausgedehnten Rubeolenepidemie im Frühjahr 1961 in Wien operativ gewonnen wurden. Von diesen waren nur 2 sicher normal; ein dritter konnte wegen starker Beschädigung nicht ausgewertet werden und wird deshalb den normalen Fällen zugerechnet. Die 9 geschädigten Keimlinge zeigten Endokard- und Endothelveränderungen in den großen Arterien, ausgedehnte Blutungen und mehr oder weniger massive Myokardnekrosen. 75% der Keimlinge waren also mehr oder weniger schwer geschädigt; im Mittelpunkt stehen die Herz- und Arterienwandveränderungen.

Den hohen Prozentsatz kann man verstehen, wenn man an die erhöhte Gefährdung des Keimlings in Epidemiejahren denkt, so wie dies aus den statistischen Ermittlungen von *Siegel* und *Greenberg*, *Mullins* u. Mitarb. hervorgeht. *K. Anderson* (1940) konnte in Versuchen mit dem Herpes-simplex-Virus, das sie in die Chorioallantoismembran von 10–11 Tage alten Hühnchenfeten inokulierte, zeigen, daß seine schädigende Wirkung mit der Zahl der Passagen zunahm. Von der 16. Passage an fand sie regelmäßig Metastasierungen aus der erkrankten Chorioallantoismembran in den Embryo. Bei der 30.–40. Passage waren alle Feten nach 96 Stunden schwer geschädigt. Nach der ersten Passage hingegen wurden nur wenige metastatische Läsionen gefunden.

Wie entsteht eine Virusinfektion des menschlichen Keimlings?

Als Modellversuch für unsere Untersuchungen am menschlichen Embryo haben Experimente am Hühnchenkeimling gedient. Um möglichst gleichartige Verhältnisse wie beim Menschen zu haben, wurde die Chorioallantoismembran von 10–11 Tage alten Feten mit dem Vaccinevirus inokuliert. Nach 48 Stunden zeigten sich die ersten Krankheits-



Abb. 1. Ausschnitt aus dem Chorion eines menschlichen Embryo (E. 1147) von 24 mm. Erkrankung der Mutter an Röteln 66 Tage post menstruationem. Interruptio 13 Tage nach Ausbruch des Exanthems.

zeichen in Form von milchig-weißen, größeren oder kleineren Flecken, die sich häufig an die Ausbreitung von Blutgefäßen hielten. Histologisch fanden wir Veränderungen des Chorionepithels mit Zellkernpyknosen, trüber Schwellung und Zerfall des Cytoplasmas. Besonders wichtig war die Feststellung der *großen Empfindlichkeit der Endothelzellen* in Kapillaren und Venen, die alle Stadien der Schädigung bis zur Abschilferung und Auflösung innerhalb des fetalen Blutes erkennen ließen. Es ist auch gelungen, die Metastasierung der Viren aus der Chorioallantoismembran in den embryonalen Körper zu verfolgen, d. h. der Foetus wurde wie in den Experimenten von *K. Anderson* von der Chorioallantoismembran aus infiziert. Leber und Milz, Nieren, Herz und Lungen und besonders Gefäßendothelien zeigten schwere Krankheitszeichen. Die infizierten Endothelzellen großer Gefäße und Kapillaren waren rund, vergrößert, häufig desquamiert und enthielten typische Kerneinschlüsse.

Die Stelle der Chorioallantoismembran nimmt beim menschlichen Embryo das Chorion ein, dessen Epithel die Grenze des Embryo nach außen bildet und als Schutzwall das Eindringen schädigender Faktoren aus dem mütterlichen in das kindliche Blut zu verhindern hat. Um die Frage der Eintrittspforte des Virus zu klären, wurden alle uns zugänglichen Choria histologisch durchuntersucht. Voraussetzung für ihre Infektion ist der Nachweis einer Virämie. Dieser ist bei Rubeolen und bei

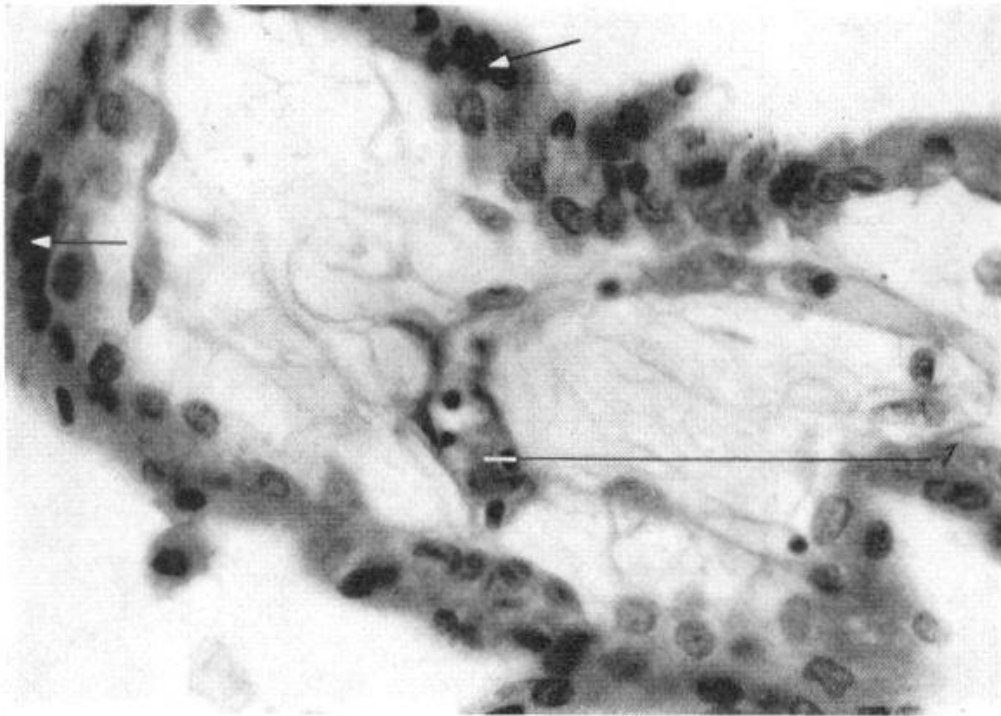


Abb. 2. Ausschnitt einer geschädigten Zotte des Chorion von E. 1147. Pfeile weisen auf pyknotische Zellkerne im Syncytiotrophoblast. 1 = kleine Vene mit Veränderungen des Endothels und zerfallendem Zellkern in der Lichtung.

anderen Viruserkrankungen (Hepatitis epidemica, Parotitis u. a.) gelungen. Bereits 1914 hat *A. F. Hess* Rhesusaffen mit Blut von Rötelpatienten infiziert, das innerhalb von 24 Stunden nach Ausbruch des Exanthems entnommen worden war.

Unsere Bemühungen haben sich gelohnt, indem sich tatsächlich Hinweise auf die Eintrittspforte des Virus und erste Schädigungen am Chorionepithel finden ließen. Das erste Bild zeigt einen Ausschnitt aus dem Chorion eines Keimlings von 24 mm, dessen Mutter 66 Tage post menstruationem an Röteln erkrankt war. In diesem frühen Stadium sind die Chorionzotten von einem zweischichtigen Epithel überzogen. Mitten unter vollkommen normalen sind im Bilde Inseln veränderter, von einer dicken Fibrinoidschicht überzogener Zotten zu sehen, deren Bindegewebskern viel dichter erscheint als in normalen Zotten. Das 2. Bild zeigt den Ausschnitt einer solchen Zotte im Vorstadium der Fibrinoidbildung: Die Zellkerne der äußeren Epithellage sind hyperchromatisch, geschrumpft, während das innere Epithel noch gut erhalten ist. Die Zotte des nächsten Bildes (3) ist in voller Auflösung begriffen: Eine dicke Fibrinoidschicht mit vielen darin eingelagerten mütterlichen Leukocyten umgibt sie mantelartig von allen Seiten.

Aus diesen Beobachtungen folgt, daß das Virus offenbar zuerst das Zottenepithel befällt und die dafür empfindlichen Zellen zerstört. Es

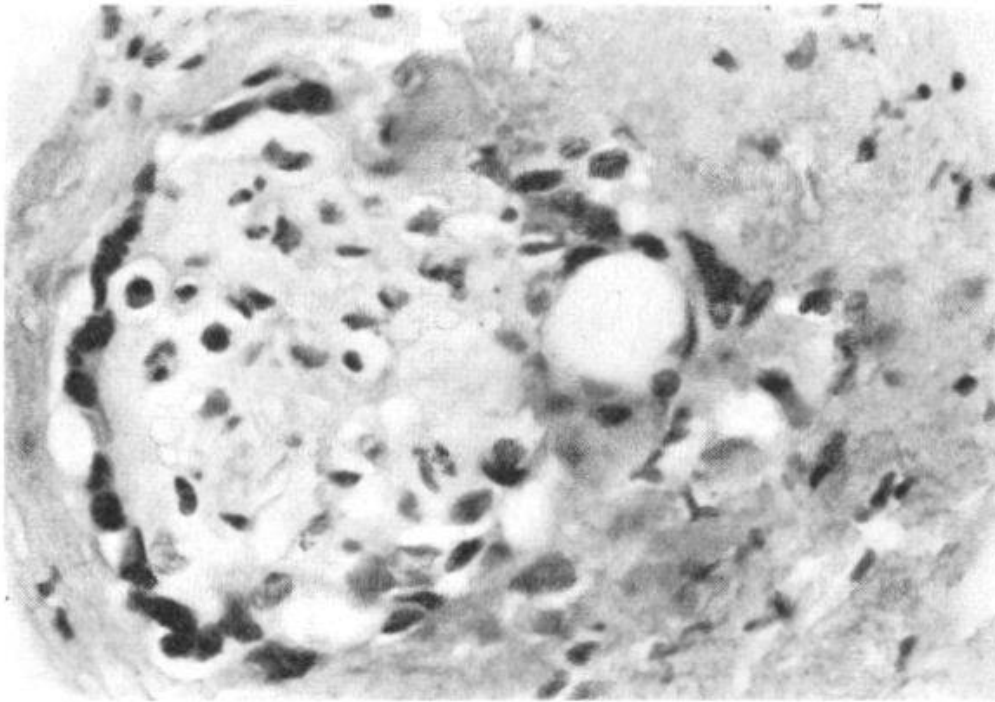


Abb. 3. In Auflösung begriffene Zotte desselben Falles. Beachte den dicken Fibrinoidwall mit eingelagerten mütterlichen Leukocyten.

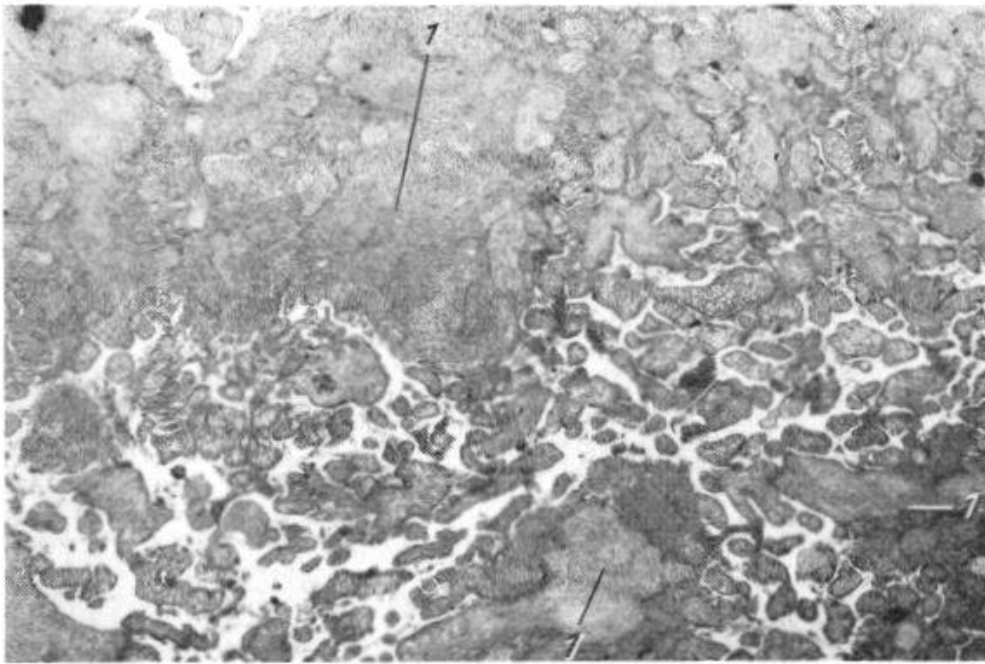


Abb. 4. Ausschnitt aus dem Chorion einer Frühgeburt mit schon von Auge sichtbar gewesenen grau-weißen Knötchen (1), die aus Inseln abgestorbener Zotten und Fibrinoid bestehen. Der Foetus wurde 82 Tage post revaccinationem gegen Pocken spontan ausgestoßen.

sind nie alle Zotten verändert, vielmehr handelt es sich um einen unregelmäßigen, aber diffus über das ganze Chorion ausgebreiteten Prozeß. Als nächstes Bild (4) zeige ich einen Ausschnitt aus der Placenta einer Frühgeburt, die schon von bloßem Auge sichtbare, diffus verteilte,

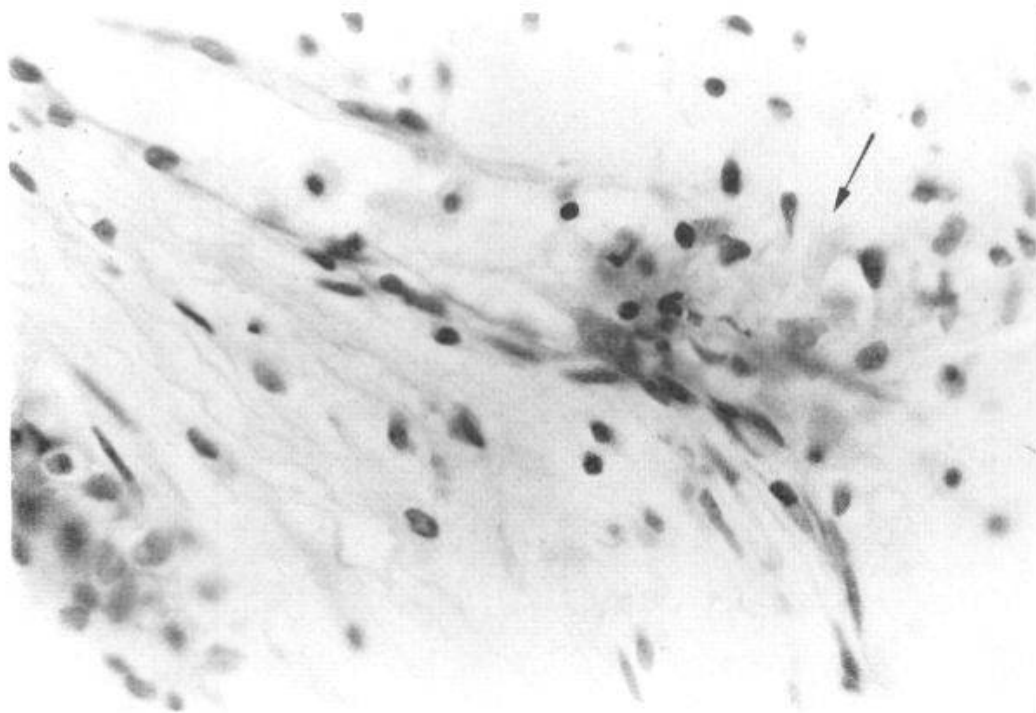


Abb. 5. Kleiner Venenast aus einer Chorionzotte mit Zerstörung der Wand (→) und Übertritt von pyknotischen Endothelzellen in das Blut. (E. 1395, 22 mm, Interruptio 10 Tage nach Ausbruch von Varizellen bei der Mutter).

stecknadelkopfgroße, grauweiße Knötchen erkennen ließ; diese haben sich, mikroskopisch untersucht, als Inseln abgestorbener Zotten erwiesen. Das Zottenepithel fehlte, das Zottenstroma war nekrotisch und geschwollen. Zwischen den abgestorbenen Zotten war Fibrinoid abgelagert. Das Präparat stammt von einem Foetus, dessen Mutter 52 Tage post menstruationem gegen Pocken revacciniert worden war. Der Foetus wurde 82 Tage post vaccinationem ausgestoßen (vgl. S. 389). Kleine Partikelchen der Placenta wurden zur Inokulation der Chorioallantoismembran von 12 Tage alten Keimlingen verwendet. Nach 72 Stunden waren typische Läsionen zu sehen. Diese Befunde scheinen eindeutig zu beweisen, daß das Chorion die Eintrittspforte des Virus darstellt.

Wie kommt es zur Metastasierung des Virus in den embryonalen Körper? Auch dafür haben wir sichere Indizien. Ich zeige Ihnen den Ausschnitt einer kleinen Zottenvene mit Kerndetritus in der Lichtung und veränderten, geschwollenen, z. T. geschrumpften Endothelzellkernen in ihrer Wand (Abb. 5). Die derart veränderten Zellen werden abgestoßen und mit dem Blut in den embryonalen Kreislauf verschleppt. In mehreren Fällen ist diese Verschleppung Schritt für Schritt nachweisbar gewesen. Ich begnüge mich mit der Demonstration eines Schnittes durch eine kleine Hirnarterie (Abb. 6) mit dem gleichen Detritus in der Lichtung, wie wir ihn auf Schnitten durch die Nabelvene gefunden haben.

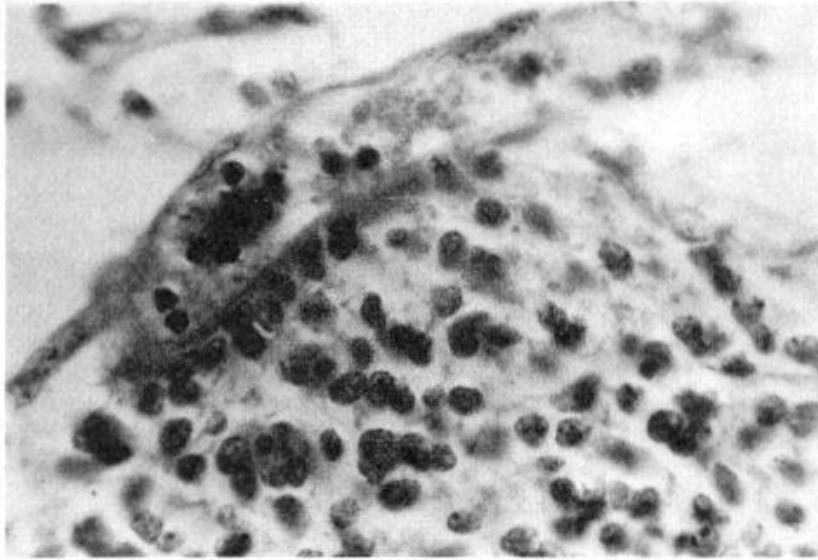


Abb. 6. Kleine Hirnarterie mit verschlepptem Detritus in der Lichtung (E. 400, 29 mm, Hepatitis epidemica).

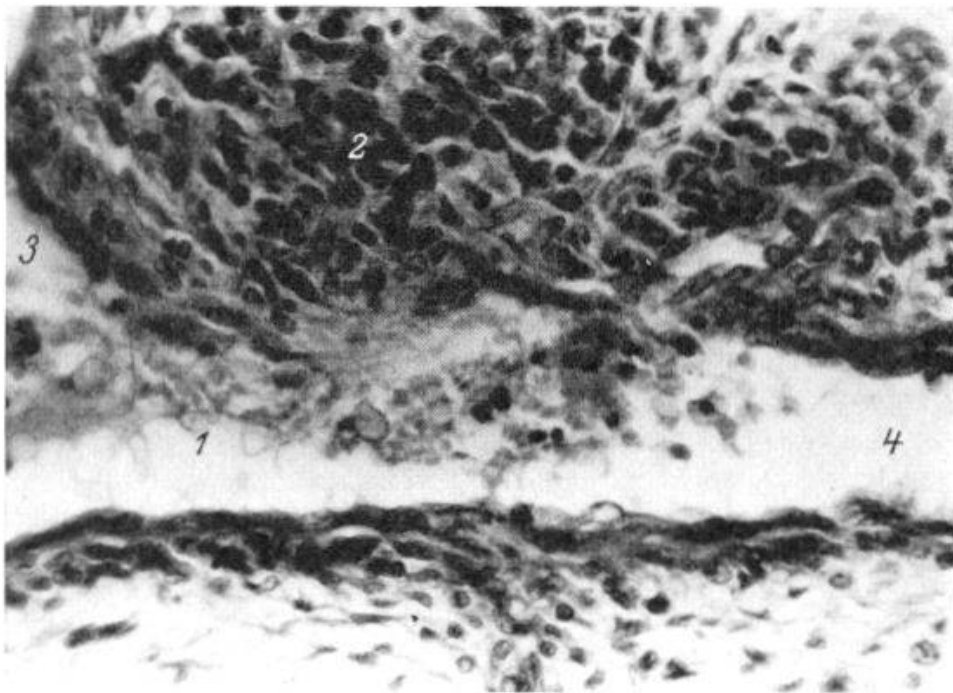


Abb. 7. Ausschnitt aus der Wand der A. carotis externa (4) mit Zerstörung des Endothels und der erst sehr dünnen Tunica media. 1. A. carotis communis, 2. Glomus caroticum, 3. A. carotis interna.

Diese Beobachtungen zeigen also, daß einer Virusinfektion des Keimlings eine Erkrankung des Chorion vorausgeht, eine Beobachtung, die durch die Experimente am Hühnchen mit Inokulation der Chorioallantoismembran bestätigt wird.

Wie beantwortet der Embryo die Virusinvasion? Die ersten faßbaren Krankheitszeichen haben wir am Myokard und an der Wand von embryonalen Arterien gefunden. Bleiben nämlich virushaltige Partikelchen

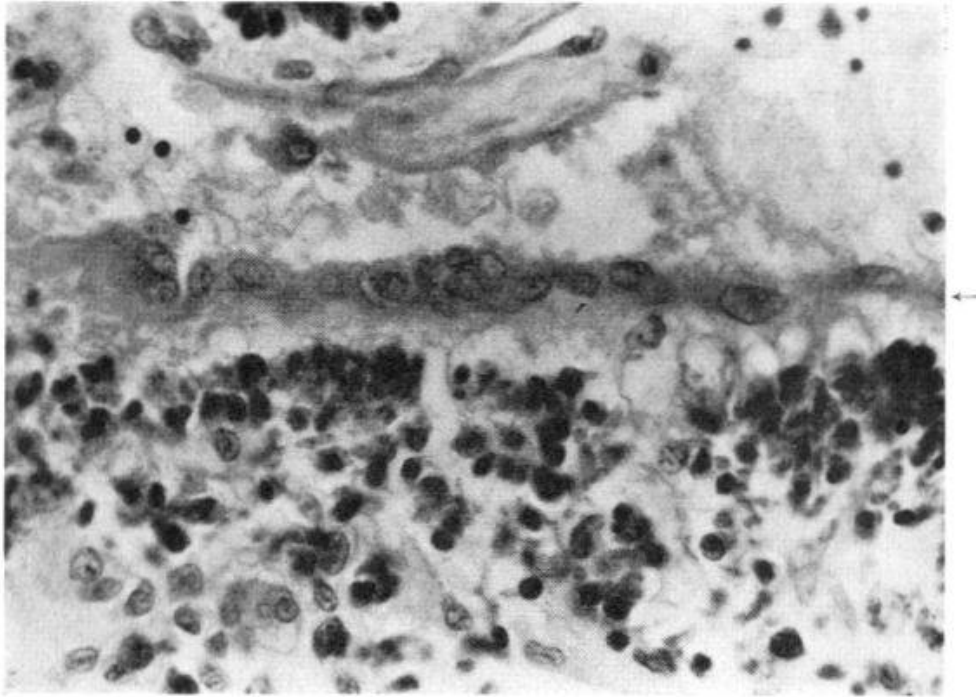


Abb. 8. Ausschnitt aus dem Herzen eines 63 Tage alten Keimlings, der 21 Tage nach Ausbruch von Röteln bei der Mutter gewonnen wurde. Beachte die Endokardreaktion (→): Vermehrung und Abrundung der Zellkerne. Verlust der Zellgrenzen. Subendocardiales Exsudat, Myokardnekrose.

am Gefäßendothel oder am Endokard kleben, dann muß mit der Möglichkeit ihres Befalles gerechnet werden. Ich zeige einen Schnitt durch den Teilungswinkel der *A. carotis communis* (Abb. 7). In der Gefäßlichtung ist ein granulierter eosinophiler Detritus mit eingelagerten pyknotischen Zellkernen zu sehen, der aus der Arterienwand selbst stammen dürfte, indem diese an einer Stelle schwere Veränderungen zeigt: Das Endothel ist unterbrochen, aber auch die Muskelschicht ist in voller Auflösung begriffen. Diese krankhaften Vorgänge haben wir noch an einer Reihe anderer Arterien gefunden.

An der Herzwand fanden wir ausgedehnte Veränderungen des Endokard mit Zellkernschwellung, Verlust der Zellgrenzen und schließlicher Ablösung des Überzuges (Abb. 8). Aber auch die Muskelschicht solcher Herzen war verändert, und zwar besonders im Bereiche der Vorhöfe; ausgedehnte Muskelpartien waren nekrotisch und z. T. in voller Auflösung begriffen.

Die erste Folge des Virusbefalls des Keimlings sind also nekrobiotische Prozesse an Gefäß- und Herzwand. Die generalisierte Aussaat von nekrotischem, das Virus enthaltendem Material oder von freien Virusteilchen im Blut kann zum Befall der verschiedensten Organe führen. Je jünger der Keimling im Moment der Infektion war, um so ausgedehnter war die Schädigung. Mit fortschreitender Entwicklung scheint aber die

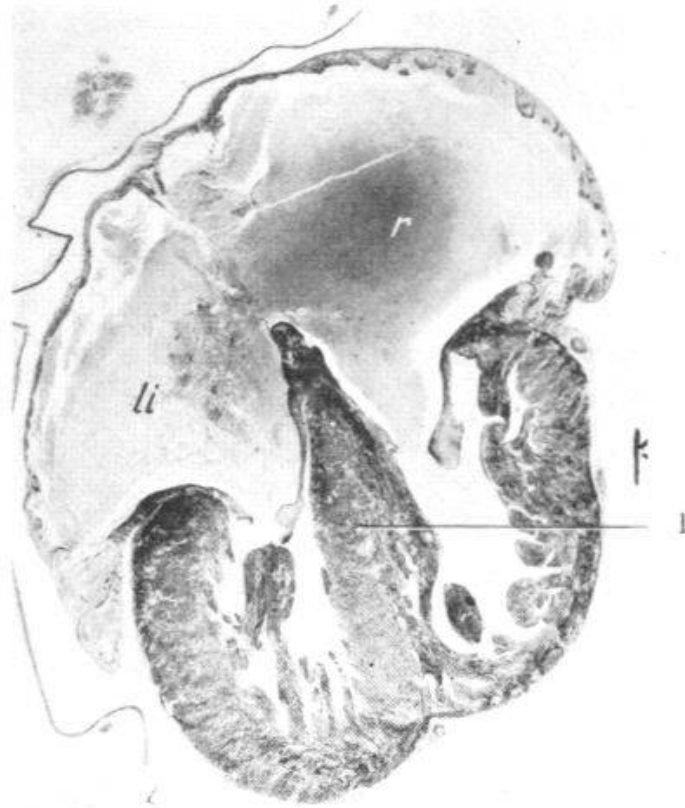


Abb. 9. Herz des Foetus R. V. (140 mm). Der Vorhof (li - r) erscheint wie ein großer, extrem dünnwandiger Sack mit kaum angedeuteter Unterteilung. Funktionell liegt ein Cor triloculare biventriculatum vor. I = Septum interventriculare.

Empfindlichkeit nachzulassen. Dies erklärt, daß bei Erkrankung der Mutter nach Ablauf des I. Trimesters der Schwangerschaft kaum mehr mit einer Schädigung des Keimlings zu rechnen ist.

Die Folge der Virusausaat im embryonalen Körper ist, wie wir bereits erwähnt haben, der Befall dafür empfindlicher Organe, deren Zellen ebenfalls absterben. Da der Embryo über keine Reparationsfähigkeit verfügt, kommt es bei ausgedehnten Nekrosen zu Mißbildungen der infizierten Organanlagen. Als Beispiel reproduziere ich einen Schnitt durch das Herz eines ca. 4 Monate alten Fetus, dessen Vorhof einen einzigen großen, ganz dünnwandigen Sack bildet (Abb. 9). Primär normal angelegte Organe mit normaler Entwicklungstendenz können also, wenn die Keimlinge überleben, *sekundär* mehr oder weniger ausgedehnte Abnormitäten zeigen.

Häufig kommen *Blutungen* im Parenchym geschädigter Organe vor, die sehr wahrscheinlich eine weitere Folge der Gefäßwandschädigungen sind und besonders häufig in der Intermediärzone der Hemisphärenanlagen gefunden wurden. Das Gewebe, in das es hineinblutet, wird

reaktionslos aufgelöst und hinterläßt Cysten verschiedenen Umfanges, die ihrerseits den folgenden Differenzierungsprozeß stören.

Zellnekrosen und Blutungen sind die gleichartig in allen Organen gefundenen Schädigungen nach Virusbefall. Zeichen einer spezifischen Gewebeaffinität der Viren fehlen, d. h. *embryonale, virusempfindliche Zellen reagieren immer gleichartig. Erst mit fortschreitender Differenzierung nimmt die allgemeine Empfindlichkeit ab, gleichzeitig kommt aber nach und nach die spezifische Gewebeaffinität zum Durchbruch.* Darüber geben Experimente am Hühnchen Aufschluß oder die vergleichende Untersuchung menschlicher Keimlinge, deren Mütter in verschiedenen Phasen der Schwangerschaft an Grippe erkrankt waren:

Vier Keimlinge, die spontan abortiert worden waren, stammten aus dem ersten Drittel der Schwangerschaft. Außer Blutungen, die auf eine Gefäßwandschädigung zurückzuführen waren, fanden wir in verschiedenen Organen nekrobiotische Prozesse verschiedengradiger Ausdehnung bei völlig intakten Luftwegen. Von zwei Kindern, die kurz vor Termin infiziert worden waren, wurde das eine totgeboren, während das andere kurze Zeit nach der Geburt starb. In beiden Fällen waren massive Schädigungen in den Lungen zu erkennen mit praller Kapillarfüllung; die Alveolen enthielten reichlich feingercnnene, z. T. von feinkörnigem Pigment durchsetzte Flüssigkeit oder Blut. Blutungen fanden wir auch in den meisten Bronchialästen, wobei der reichliche Gehalt an neutrophilen Granulocyten besonders auffallend war. In beiden Fällen zeigte auch die Leber zahlreiche Schädigungen.

Diese Hinweise treffen nach unseren Erfahrungen nur für Virusinfektionen bei Rubeolen, Varicellen, Mumps und Hepatitis in der Schwangerschaft zu, bei welchen die ersten Krankheitszeichen an Chorion und Embryo bereits 10–12 Tage nach Ausbruch der Erkrankung bei der Mutter manifest werden. Ganz anders liegen die Verhältnisse nach Revaccination der Mutter gegen Pocken. Wir verfügen über einige einschlägige Beobachtungen, und ich möchte nur einen Fall mit folgender Anamnese kurz beschreiben: Letzte Menses am 18. Nov. 1961, Revaccination am 9. Jan. 1962, d. h. 52 Tage post menstruationem. Heftige Reaktion der Mutter mit Fieber und Blasenbildung an der Impfstelle (15. Jan. 1962). Nach Abklingen der Erscheinungen dauerte die Schwangerschaft ungestört an; am 2. April 1962, d. h. 83 Tage nach der Revaccination, Einlieferung der Schwangeren wegen Abortus imminens in die Frauenklinik. Spontane Geburt eines frisch abgestorbenen männlichen Foetus von 12 cm Scheitel-Steiß-Länge mit generalisierter Vaccinia (Abb. 10) und ausgedehnten Nekroseherden in der Placenta (vgl. Abb. 4), sowie Nachweis des Pockenvaccinevirus in der Placenta und



Abb. 10.

im fetalen Körper. Es bestehen Haut- und Schleimhautläsionen mit diffus verbreiteten Pusteln. Diese besitzen erhabene Ränder und eingesunkene Zentren und bieten auch mikroskopisch das Bild typischer Pocken: Das Stratum granulosum der Epidermis ist verdickt, das Stratum spinosum ödematös, stellenweise zeigt es das Bild der sog. retikulären Degeneration mit Nekrose der Zellen, Exsudatansammlung und Pustelbildung. Celluläre Infiltrationen fehlen, das Corium ist weitgehend nekrotisch und von zahlreichen Blutungen durchsetzt. In den degenerierenden Zellen des Stratum spinosum waren *Guarnierische* Körperchen zu sehen, d. h. große, runde acidophile und homogene Gebilde, die bei Pocken 6 Tage nach Sichtbarwerden des Ausschlages deutlich zu erkennen sind, nach dem 13. Tag aber nicht mehr vorkommen.

In der Literatur der letzten 10 Jahre haben wir 8 Publikationen über gleich geartete Beobachtungen gefunden. Die Revaccination gegen Pocken wurde in verschiedenen Phasen der Schwangerschaft vorgenommen, die Befunde waren immer dieselben, gleichgültig, ob die Impfung in der 5.-8., 8.-12., 13.-24. oder nach der 24. Woche erfolgte:

Immer zeigte der Keimling, der 8 und mehr Wochen nach der Revaccination ausgestoßen wurde, eine generalisierte Vaccinia mit Nekroseherden in inneren Organen sowie in der Placenta. Der Nachweis des Vaccinevirus in der Placenta und seine Isolierung aus erkrankten fetalen Organen darf als sicherer Hinweis darauf gewertet werden, daß in allen Fällen das Pockenvaccinevirus von der Mutter auf die Frucht übergegangen war.

Aus unseren Beobachtungen folgt:

1. Das Chorion bedeutet keinen absoluten Schutz gegen das Eindringen krankmachender Erreger. Jede Virämie gefährdet den Keimling. *Deshalb sollte, wenn keine dringende Indikation dazu gegeben ist, jede Vaccination mit lebenden Viren während der Schwangerschaft unterbleiben.* Bei Verzicht auf eine nicht genügend indizierte Schutzimpfung der Mutter wird die intrauterine Entwicklung der Frucht einer Störungsmöglichkeit weniger ausgesetzt und eine spezifische immunologische Reaktionslosigkeit des Kindes vermieden.

2. Die Reaktion des Keimlings auf Schädigungen durch ein Virus ist eine andere als nach der Geburt. Deshalb dürfen Vorstellungen der postnatalen Pathologie nicht auf die Zeit vor der Geburt übertragen werden. Abwehrsysteme fehlen ganz; eine Andeutung einer entzündlichen Reaktion fanden wir erstmals zwischen dem 7. und 8. Monat, aber auch Reparationsmöglichkeiten fehlen. Die Reaktion des Keimlings ist weniger von der Natur des schädigenden Agens abhängig als vom Reifegrad der Gewebe im Moment ihrer Beeinflussung, d. h. der Organismus beantwortet einen Reiz mit den ihm zu verschiedenen Zeitpunkten der Entwicklung zur Verfügung stehenden Reaktionsmöglichkeiten. In diesem Sinne betrachtet, gibt es keinen Unterschied zwischen Krankheit und Mißbildung. Letztere ist *ein* möglicher Folgezustand nach Erkrankung des Organismus im Verlaufe der Embryogenese.

Zusammenfassung

Statistische Untersuchungen über die Gefährdung des menschlichen Keimlings durch Rubeolen der Mutter haben ergeben, daß die ersten 8 Wochen der embryonalen Entwicklung die am meisten gefährdeten sind. 50% der Keimlinge sterben spontan ab und werden abortiert. Mißbildungen sind besonders im Verlaufe von Rötelnepidemien zu erwarten.

An Hand eines umfangreichen Materials ist es uns gelungen, den Infektionsweg klarzustellen. Die ersten Veränderungen haben wir im

Chorionepithel und an den Endothelien der Choriongefäße gefunden. Die von den Viren befallenen und geschädigten Endothelzellen werden abgestoßen und in den embryonalen Körper verschleppt, wo sie wiederum zuerst die Gefäßendothelien und das Endokard befallen. In vielen Fällen fanden wir ausgedehnte Myokardnekrosen, besonders in der Wand des linken Vorhofes. Zellnekrosen waren aber auch in anderen Organen nachweisbar, wie in den Nieren, in den Zahnanlagen und in quergestreiften Muskeln. Häufig waren sie in so großer Zahl vorhanden, daß der ganze Zellbestand des betroffenen Organes in Auflösung gefunden wurde. In anderen Fällen kam es nur zu einer Reduktion der für die weiteren Entwicklungsvorgänge zur Verfügung stehenden Zellen, was zu mehr oder weniger ausgedehnten Mißbildungen Anlaß gegeben hätte. Außer Nekrosen fanden wir Blutungen in Organen und Interstitien, wobei sich das embryonale Gehirn als besonders empfindlich erwies. Zusammen mit der Resorption des Blutes wird auch das Gewebe, in welches es hineingeblutet hat, aufgelöst, so daß mehr oder weniger große Cysten entstehen, welche die weitere Entwicklung beeinträchtigen.

Die Untersuchung von Keimlingen, deren Mütter an einer anderen Virusaffektion erkrankt waren, zeigte, daß das Mumps- und Hepatitisvirus eine ähnliche Wirkung wie das Rubeolenvirus haben, während sich das Vaccinevirus ganz anders verhält. Dies wurde an einem Beispiel von Revaccination gegen Pocken in der Frühschwangerschaft gezeigt. Die Revaccination wurde 52 Tage post menstruationem vorgenommen. Die Mutter zeigte eine heftige Reaktion mit Fieber und Blasenbildung an der Impfstelle. Die Schwangerschaft dauerte ohne Besonderheiten an. Am 83. Tag nach der Revaccination wurde ein frisch abgestorbener Foetus von 12 cm Scheitel-Steiß-Länge ausgestoßen, welcher eine generalisierte Vaccinia mit ausgedehnten Nekroseherden in der Haut, in den Schleimhäuten des Kopfdarmes und in der Placenta zeigte. Das Pockenvaccinevirus konnte in der Placenta und im fetalen Körper nachgewiesen werden.

Dieser letzte Fall beweist, daß das Chorion keinen absoluten Schutz gegen das Eindringen von lebenden Viren bietet. Jede Virämie gefährdet den Keimling. *Deshalb sollte, wenn keine dringende Indikation dazu gegeben ist, jede Vaccination mit lebenden Viren während der Schwangerschaft unterbleiben.*

Résumé

De nombreuses recherches statistiques traitent du danger auquel est exposé l'embryon humain par une maladie infectieuse, et tout spécialement, par la rubéole de la mère, survenue pendant la grossesse. Il en ressort que l'embryon est très sensible pendant les 8 premières semaines

de son développement. 50% des grossesses compliquées par une rubéole finissent prématurément par l'avortement spontané d'un embryon plus ou moins endommagé; parmi les survivants, on trouve des nouveau-nés atteints de malformations. Des malformations arrivent particulièrement au cours d'épidémies de rubéole.

A l'aide d'un riche et vaste matériel, nous nous sommes tout particulièrement occupés de la voie d'infection et du mécanisme d'action du virus. Il nous a été possible de trouver des altérations dans l'épithélium du chorion et dans l'endothélium de ses vaisseaux sanguins, qui semblent caractéristiques pour l'action du virus, non seulement de la rubéole mais aussi de la varicelle, de l'hépatite et de la vaccine (fig. 1-5). La constatation de la sensibilité des cellules endothéliales nous paraît d'une portée fondamentale pour mieux comprendre la lésion simultanée de l'embryon. Les cellules endothéliales attaquées et endommagées par le virus se détachent de la paroi sanguine et passent dans le corps embryonnaire, où le virus attaque de nouveau et avant tout l'endothélium des vaisseaux et l'endocarde. Dans beaucoup de cas, nous avons trouvé des nécroses étendues du myocarde et des altérations de l'endocarde, particulièrement dans la paroi de l'oreillette gauche (fig. 7, 8); mais elles étaient aussi visibles dans d'autres organes, comme dans les reins, dans les ébauches dentaires et de l'oreille interne. Parfois, elles étaient si nombreuses que l'ébauche de l'organe était en pleine dissolution. Dans d'autres cas le nombre des cellules était plus ou moins diminué, ce qui pouvait provoquer des malformations plus ou moins prononcées. Outre des nécroses, nous avons trouvé des hémorragies auxquelles le cerveau de l'embryon est tout particulièrement sensible: Le tissu nerveux se résout conjointement avec la résorption du sang, de sorte qu'il se produit des kystes plus ou moins grands, portant préjudice au développement ultérieur.

L'examen des embryons des mères atteintes d'autres affections infectieuses montre que le virus de la parotidite et de l'hépatite ont un effet analogue à celui du virus de la rubéole, alors que le virus de la vaccine se comporte tout autrement. Son mode d'action est montré par un exemple de revaccination contre la variole au début de la grossesse. La revaccination fut faite 52 jours post menstrum. La mère présentait une forte réaction avec fièvre et formation d'ampoules au point de la vaccination. La grossesse se poursuivit sans particularités. 83 jours après la revaccination, un fœtus, mort tout récemment, fut expulsé. Celui-ci montrait une vaccinia généralisée, accompagnée de foyers nécrotiques dans la peau, dans la muqueuse de l'intestin céphalique et dans le placenta (fig. 4, 10). Le virus du vaccin de la variole put être décelé dans le placenta et dans le corps fœtal.

Ce dernier cas prouve que le chorion n'offre aucune protection absolue contre l'infiltration de virus actifs et vivants. Chaque virémie met l'embryon en danger. Le danger est toujours le même et il est indépendant de la phase du développement embryonnaire au moment de la (re)vaccination. C'est seulement l'intervalle qui varie: plus tôt la vaccination, plus tard l'avortement du fœtus lésé et vice versa. *On ne devrait donc pas faire de vaccination ou de revaccination au moyen de virus vivants sans nécessité urgente.*

Riassunto

Ricerche statistiche sulla minaccia che rappresenta per il germe umano la rubeola della madre, hanno dimostrato che il pericolo maggiore sussiste nelle prime 8 settimane dello sviluppo embrionale. 50% dei germi, muoiono spontaneamente e vengono abortiti. Malformazioni sono da temersi specialmente nel corso di un'epidemia di rosolia.

A mezzo di un ricco materiale, ci è stato possibile illustrare le vie d'infezione. Abbiamo trovato le prime alterazioni nell'epitelio del corio, e negli endoteli dei suoi vasi sanguigni. Le cellule endoteliali aggredite e danneggiate da viri, vengono eliminate e trascinate nel corpo embrionale, dove aggrediscono di nuovo dapprima gli endoteli dei vasi e l'endocardio. Abbiamo trovato in molti casi, delle necrosi estese del miocardio, specialmente nella parete dell'orecchietta sinistra. Si è però potuto provare la presenza di necrosi cellulari anche in altri organi, tali i reni, negli abbozzi dentari, e nella muscolatura striata. Sovente erano presenti in numero così grande, che tutte le cellule dell'organo invaso, erano in procinto di dissolversi. In altri casi avvenne una riduzione delle cellule a disposizione degli ulteriori processi di sviluppo, ciò che diede origine a malformazioni più o meno gravi. In più delle necrosi, abbiamo trovato delle emorragie negli organi e negli interstizi, alle quali si è avverato oltremodo sensibile il cervello embrionale. Contemporaneamente al riassorbimento del sangue, avviene una decomposizione del tessuto nel quale vi è stata emorragia, sì che si formano cisti più o meno grandi che mettono in pericolo l'ulteriore sviluppo.

L'analisi di germi, di cui la madre aveva sofferto di altre affezioni virali, confermò che pure il virus della parotite e della epatite possiedono il medesimo effetto del virus della rosolia, mentre che diverso è il comportamento del virus del vaccino. Ciò fu dimostrato con un esempio di rivaccinazione anti vaiolo nel primo periodo di gravidanza. La rivaccinazione venne effettuata 52 giorni post menstrum. La madre reagì violentemente con temperatura e formazione di vescicole al punto di vaccinazione. La gravidanza continuò senza particolarità. L'83mo giorno

dopo la rivaccinazione, venne abortito un feto morto da poco di 12 cm di lunghezza parieto-coccigea, il quale comportava una vaccinia generalizzata con focolai di necrosi nella pelle, nelle mucose dell'intestino craniale, e nella placenta. Il virus del vaccino anti vaiolo, poté essere identificato nel corpo fetale.

Quest'ultimo caso dimostra che il corio non offre una protezione assoluta contro la penetrazione di viri viventi. Ogni viremia minaccia il germe. *Perciò, se non ci sono indicazioni urgenti, bisognerebbe tralasciare ogni vaccinazione con viri viventi durante la gravidanza.*

Summary

Statistical investigations on the danger to the human embryo of rubella in the mother have shown that the first 8 weeks of embryonic development are the most vulnerable. 50% of embryos die spontaneously and are aborted. Malformations are especially probable during rubella epidemics.

On the basis of considerable material, we have succeeded in showing the infection path. The first changes we have found in the chorion epithelium and in the endothelium of the chorion vessels. The endothelial cells which are attacked and damaged by the virus are liberated and carried into the embryonal body where they again first attack the vascular endothelium and the endocardium. In many cases we found widespread myocardium necrosis, especially in the wall of the left auricle. Cell necroses were, however, also to be seen in other organs, such as the kidneys, in the primordium of the teeth and in the striated muscles. Often they were present in such large numbers that the whole cell population of the affected organ was found to be in dissolution. In other cases there was only a reduction of the cells available for the further development, which would have caused more or less widespread malformations. Apart from the necroses, we found bleeding in the organs and interstices, whereby the embryonal brain was especially sensitive. Together with the absorption of the blood, also the tissues into which there had been bleeding were also dissolved, so that more or less large cysts occurred which hindered the further development.

Examination of the embryos of which the mothers were ill with other virus diseases showed that mumps and hepatitis virus have a similar action to that of rubella virus, while the vaccine virus behaves quite differently. This was seen in the example of a case of revaccination against smallpox in early pregnancy. The revaccination was performed 52 days post menstrum. The mother showed strong reaction with fever and blister formation at the site of vaccination. The pregnancy conti-

nued without any peculiarities. On the 83rd day after the revaccination, a freshly killed foetus of 12 cm head to buttocks length was aborted which showed a generalised vaccinia with widespread necroses in the skin, mucosa and placenta. Smallpox vaccine virus could be shown in the placenta and in the foetal body.

This latter case proves that the chorion does not provide an absolute protection against the penetration of living virus. Any viraemia is a danger to the embryo. *Therefore, unless there is a very urgent indication, no vaccinations with living virus should be undertaken during pregnancy.*

Anderson Katherine: Pathogenesis of herpes simplex infection in chick embryos. Amer. J. Path. **16**, 137–155 (1940).

Gregg N. McAlister: Congenital cataract following German measles in the mother. Trans. ophthal. Soc. Aust. **1–4**, 35–46 (1941).

Hess A. F.: German measles (rubella): An experimental study. Arch. intern. Med. **13**, 913–916 (1914).

Mullins J. H., Farris J. A. und Atkinson J. C.: Fetal damage from rubella during pregnancy. Obstet. and Gynec. **15**, 320–321 (1960).

Siegel M. und Greenberg M.: Fetal death, malformation and prematurity after maternal rubella. New Engl. J. Med. **262**, 389–393 (1960).

Töndury G.: Embryopathien. Über die Wirkungsweise (Infektionsweg und Pathogenese) von Viren auf den menschlichen Keimling. Springer, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1962.

Töndury G.: Über Infektionsweg und Pathogenese der Viruserkrankungen des menschlichen Keimlings. Dtsch. med. Wschr. **87**, 2561–2565 (1962).

DISKUSSION

S. Buchs (Basel): Ein Symptom der Rubeolenembryopathie besteht im Offenbleiben des Ductus Botalli. Als Erklärung habe ich mir vorgestellt, daß im zweiten Embryonalmonat durch das Virus ein Mechanismus oder eine Struktur zerstört werde, welche nach der Geburt den offenen Ductus verschließt. Nachdem nun Herr Prof. *Töndury* zeigen konnte, daß das Virus das Gefäßendothel schädigt und Blutungen verursacht, wäre es denkbar, daß man im Stromgebiet des kleinen Kreislaufes oder an der Aortenwurzel vielleicht solche Veränderungen sehen würde. Damit wäre auch ein Hinweis für den physiologischen Schlußmechanismus gegeben. Haben Sie so etwas Ähnliches beobachtet?

G. Töndury (Zürich): Leider sind bis heute keine Befunde bekannt, die das Offenbleiben des Ductus Botalli erklären könnten. Meine Präparate sollen aber noch einmal daraufhin untersucht werden.

M. Just (Basel): Haben Sie Anhaltspunkte dafür, daß eine Infektion mit abgeschwächten Polioviren (wie in den oralen Impfstoffen verwendet) während der Schwangerschaft zu Schädigungen führen kann?

In einer prospektiven Studie haben wir ca. 200 Schwangere verfolgt, die während der Schwangerschaft oral polio-immunisiert worden sind. Irgendwelche Schädigungen bei einer Impfung nach dem 3. Schwangerschaftsmonat haben wir nicht gesehen. Von den 29 Frauen, welche in den ersten 3 Schwangerschaftsmonaten geimpft worden sind, haben drei einen Abort gehabt, 3 Kinder waren Totgeburten, zum Teil mit Mißbildungen. Unser Material ist zu klein, um irgendwelche statistischen Aussagen machen zu können.

G. Töndury (Zürich): Ich habe bisher keine Keimlinge untersuchen können, welche eine Infektion durchgemacht haben, im Anschluß an eine Impfung der Mütter mit abgeschwächten Polioviren.

E. von Nemes-Balogh (Budapest): Es steht fest, daß keine bösartige Geschwulst des Menschen eine so große Wachstumsfähigkeit aufweist, wie dies für die menschliche Frucht in den letzten sechs Schwangerschaftsmonaten zutrifft.

Zur Erklärung dieses erstaunlichen biologischen Phänomens könnten – vermutlich – einige bescheidene Ergebnisse meiner umfassenden, experimentellen Studien über die Auswirkung von autakoiden Gewebsgiften, insbesondere Histamin und Acetylcholin, manche Beiträge liefern.

Nach allgemeiner Auffassung gilt die Placenta u. a. auch als sehr reiches physiologisches Depot der letztgenannten Stoffe sowie ihrer auf- und abbauenden Fermentsysteme, welche unter natürlichen Verhältnissen die Rolle eines physiologischen Regulators erfüllen.

Mit Agnes Falusy glückte es uns, in Organexplantaten – in stromaarmen Impftumoren – sowie bei jungen Ratten aus homologen Embryobreigemischen produzierten teratoiden Gewächsen zu zeigen, daß Histaminzusatz die Proliferation an Bindegewebs-elementen, und daß Acetylcholin diejenige epitheliärer Zellen *elektiv* fördert.

Zur Erklärung einer vitalen Erscheinung kann ein einzelnes Prinzip nicht genügen, sondern nur ein Motivbündel, jedoch reicht mir die Zeit, darauf einzugehen, nicht aus.

In der para- bzw. postinfektiösen Teratogenese können – nach meinen experimentellen Beobachtungen – gewisse, aus der Placenta freigewordene Autakoide ein weiteres Interesse insofern verdienen, da durch ihre entsprechende Repräsentante verschiedene Virusarten in ihrer Virulenz und Pathogenität hochpotenziert werden können.

Betreffs der Infektionswege verdient auch das keimhaltige Fruchtwasser eine Aufmerksamkeit, da die Frucht durch seine perorale Einnahme infiziert, ja sogar durch die Entleerung ihres keimhaltigen Urins ev. noch reinfiziert werden kann.